

Avaliação fitoquímica, análise citotóxica e antimicrobiana do extrato bruto etanólico das folhas de *Annona muricata* L. (Annonaceae)

Daiani Patrícia Silva Alfaia¹ e Sheylla Susan Moreida da Silva de Almeida²

1. Graduanda em Farmácia, Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá.

2. Doutora em Química de Produtos Naturais, Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá.

*Correspondência: Rodovia Juscelino Kubitschek, KM-02, Jardim Marco Zero, CEP 68.902.280 - Macapá-AP, Brasil. E-mails: daianibio@hotmail.com; sheyllasusan@yahoo.com.br

RESUMO. As folhas de *Annona muricata* L. são muito utilizadas medicinalmente, contra doenças parasitárias, incluindo helmintíases, disenteria, malária e sintomas relacionados. A população amapaense utiliza como analgésicos e contra infecções urinárias. Essa pesquisa objetivou realizar a triagem fitoquímica, analisar atividade citotóxica e antibacteriana do extrato bruto etanólico das folhas de *Annona muricata* L. Através do método descrito por Estevam et al. detectaram-se as classes: alcaloides, esteroides e triterpenoides. A citotoxicidade foi analisada frente à *Artemias salinas*, através do método de Mayer com algumas adaptações, onde se testaram concentrações do extrato bruto das folhas de 50µg/mL, 100µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL, 750µg/mL, 1000µg/mL, observou-se toxicidade nas concentrações a partir de 250µg/mL de extrato. A análise antimicrobiana, foi determinada através do método Kirby-Bauer com algumas adaptações, utilizou-se cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Foram utilizadas três concentrações extrato bruto. A concentração de 25mg/mL e a de 50mg/mL mostraram halos de inibição frente à cepa de *E. coli*. Esses resultados demonstram o potencial dessa espécie para fonte de compostos antibacterianos. Sendo assim, os resultados contidos neste estudo justificam parcialmente seu uso popular.

Palavras-chave: Produtos naturais, graviola, metabólitos secundários.

Evaluation phytochemistry, cytotoxic analysis and antimicrobial gross ethanol extract of leaves *Annona muricata* L. (Annonaceae)

ABSTRACT: The leaves of *Annona muricata* L. are widely used medicinally, against parasitic diseases, including helminths, dysentery, malaria and related symptoms. The Amapá population use as analgesics and against urinary infections. This research aimed to perform the phytochemical screening, analyze cytotoxic activity and antibacterial of the crude ethanol extract of leaves *Annona muricata* L. By the method described by Esteban et al. were detected classes: alkaloids, steroids and triterpenoids. Cytotoxicity was analyzed against the *Artemia salina*, by the method of Mayer with some adaptations, it was tested crude extract concentrations of leaves of 50µg/mL, 100µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL, 750µg/mL, 1000µg/mL, observed toxicity at concentrations from 250µg/mL extract. The antimicrobial analysis was determined by the Kirby-Bauer method with some adaptations, we used strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Were used three crude extract concentrations. The concentration of 25mg/mL and 50mg/mL showed zones of inhibition against the strain of *E. coli*. These results demonstrate the potential of this species to source of antibacterial compounds. Therefore, the results shown in this study partially justify its popular use.

Keywords: Natural products; soursop; secondary metabolites.

1. Introdução

As observações populares sobre o uso de plantas medicinais contribuem de forma relevante para as pesquisas, pois vem sendo a primeira fonte de informação para que seja feita uma investigação científica das propriedades medicinais de uma planta.

Annona muricata é uma pequena árvore tropical cujos frutos são comestíveis e usados comercialmente para a produção de doces, sucos e sorvetes (CHEONG, 2011), seu habitat é a floresta e suas folhas são muito utilizadas medicinalmente por infusão (BRADACS, 2011). Alega-se que as frutas e as folhas da *Annona muricata* possuem um efeito tranquilizante e sedativo (HAMID, 2012). Diversos extratos vegetais foram estudados por Broglio- Micheletti et al. (2009) com o objetivo de avaliar sua eficiência no controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em laboratório e *A. muricata* apresentou o maior poder acaricida, com eficácia de 100%.

A família Annonaceae é muito usada medicinalmente. Diversas espécies desta família foram estudadas na América do Sul e mostraram alta atividade biológica. A partir de plantas da família Annonaceae foram isolados acetogeninas (PETTIT ET AL., 2008), estes produtos naturais

apresentam uma ampla gama de propriedades biológicas, tais como citotóxica, imunossupressora, pesticida, atividades antiparasitárias e antimicrobianas e seu potencial para inibir células que têm resistência a múltiplas drogas, com isso tem atraído interesse crescente (BERMEJO et al., 2005).

Pesquisa etnobotânica realizada nas regiões Centro e Sul dos Camarões revelam que Annonaceae, incluindo *A. muricata*, são localmente usadas na medicina tradicional para curar muitas doenças parasitárias, incluindo helmintíases, disenteria, malária e sintomas relacionados (BOYONET et al., 2011). Diante da relevância etnofarmacológica, várias espécies de *Annona* (Annonaceae) são usadas na medicina tradicional mexicana por seu efeito anti-ansiedade, propriedades anticonvulsivante e tranquilizante (JOSABAD, 2011). A decocção das folhas é usada na cabeça para matar piolhos e outros insetos, enquanto nas Ilhas do Caribe o chá é usado como sedativos (WATISON et al., 2009).

Intensivas investigações químicas das sementes e folhas desta espécie levaram ao isolamento de um grande número de acetogeninas. Estes compostos mostram algumas atividades biológicas interessantes, como citotoxicidade,

antitumoral, antiparasitária e propriedades pesticidas (GLEYE et al., 1997). Um estudo de avaliação das propriedades antimicrobianas e antifúngicas das substâncias ativas de *A. muricata* sobre meios de cultivo de *S. aureus*, *S. mitis*, *S. mutans* e *C. albicans*, demonstrou que os compostos acetogênicos promovem halos de inibição (VALEJO et al., 2006).

Diante disso, esta pesquisa objetivou realizar a prospecção fitoquímica, análise antimicrobiana e citotóxica com *A. salina* do Extrato Bruto Etanólico das folhas de *A. muricata* L.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá.

Coleta do material vegetal

A espécie *A. muricata* L. foi coletada em um bairro da zona Sul do município de Macapá no estado do Amapá.

Preparação da amostra e obtenção do extrato

As folhas foram lavadas depois secadas em uma estufa à temperatura de aproximadamente 45°C. A extração foi realizada à quente em sistema fechado, por meio de extração sob refluxo (FALKENBERG; et al., 2007). Neste caso, usou-se 35g de material, para 750mL de etanol, filtrou-se, e por fim, fez-se a concentração em rota evaporador à 55°C.

Prospecção Fitoquímica

Esta foi uma análise qualitativa, realizada com o extrato bruto etanólico (EBE), de acordo com a metodologia proposta por Estevam (2009). Foram investigadas as seguintes classes metabólicas: ácidos orgânicos, fenóis, taninos, polissacarídeos, açúcares redutores, flavonoides, alcaloides, esteroides, triterpenoides, resinas, antraquinonas, depsídeos e depsidonas.

Toxicidade em *A. salina*

Realizou-se através do tradicional método de Mayer (NUNES, 2008) com algumas adaptações. Dez larvas de *Artemia salina* (náuplios) foram transferidas para tubos de ensaios contendo água artificial do mar e o EBE, em seis diferentes concentrações cada uma em triplicata. O teste ocorreu com as seguintes concentrações do EBE: 50µg/mL, 100µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL, 750µg/mL e 1000µg/mL. A contagem dos animais mortos e vivos foi realizada após 24 horas. Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico BioEstat 5.0, software gratuito, para aplicações estatísticas (Ayres et al., 2007).

Análise Antimicrobiana

A análise antimicrobiana foi determinada através do método Kirby-Bauer (SEQUEIRA, 2009) com algumas adaptações. Utilizou-se cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883). Para controle positivo foram

utilizados antibióticos padronizados. Discos de papel foram esterilizados e embebidos nas concentrações de 25mg, 50mg e 100mg de EBE.

3. Resultados e Discussões

Obteve-se um rendimento de, aproximadamente, 114 mg de EBE, após evaporação do total do solvente.

Dentre os 10 testes realizados com a espécie, foram obtidos apenas 2 resultados positivos. Os testes que reagiram positivamente foram para as seguintes classes: alcaloides, esteroides e triterpenoides. Sendo que os dois últimos foram investigados em um único teste. Como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Testes fitoquímicos e respectivos resultados. / **Table 1.** Phytochemicals tests and results.

Classes de metabólitos	Resultado	Classes de metabólitos	Resultado
Ácidos Orgânicos	Negativo	Alcaloides	Positivo
Fenóis e Taninos	Negativo	Esteroides e Triterpenoides	Positivo
Polissacarídeos	Negativo	Resinas	Negativo
Açúcares redutores	Negativo	Antraquinonas	Negativo
Flavonoides	Negativo	Depsídeos e depsidonas	Negativo

Atualmente, a função natural de muitos metabólitos secundários tem sido reavaliada, reconhecendo-se que estes são, de fato, essenciais para a existência dos vegetais. Tem sido observado que muitas plantas que produzem alcaloides são evitadas por animais e insetos em sua dieta, isso certamente devido à sua toxicidade ou ao fato de a maioria dos alcaloides ter gosto amargo (SANTOS, 2010).

A presença de alcaloides pode ser assinalada em ampla gama de atividades biológicas investigadas, ou seja, não se restringe a um único órgão ou sistema específico. Assim, pode-se citar ametina (amebicida e emético), atropina, hiosciamina e escopolamina (anticolinérgico), reserpina e protoveratrina A (anti-hipertensivo), quinina (antimalárico), camptotecina, vimblastina e vincristina (antitumorais), codeína e noscapina (antitussígeno), morfina (hipinoanalgésico), quinidina (depressor cardíaco), cafeína (estimulante do SNC), teobromina e teofilina (diuréticos), colchicina (tratamento da gota) entre outros (SANTOS, 2010).

Os alcaloides são compostos nitrogenados farmacologicamente ativos e são encontrados predominantemente em angiospermas, na sua grande maioria, possuem caráter alcalino, com exceções tais como colchicina, piperina, oximas e alguns sais quaternários como o cloridrato de laurifolina (SANTOS, 2010).

Os alcaloides são constituintes muito comuns nessa família, sendo já demonstrado em isolamentos (LIMA, 2011). Biologicamente, alcaloides agem provavelmente nos sistemas neurotransmissores opiáceos, GABAérgicos, colinérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos. Por isso, é empregado largamente como hipotensor arterial, simpatolítico, diurético, vasoconstrictor periférico, estimulante respiratório, anestésico, agente bloqueador adrenérgico, espasmogênico intestinal, sedativo e relaxante do músculo esquelético. Além disso, são responsáveis pelos efeitos

alucinógenos do tabaco, de bebidas e rapés utilizados por nativos da Amazônia, bem como pelas propriedades sedativas. Outros alcaloides são parasitocidas e apresentam citotoxicidade em células cancerosas. Testes contra a doença de Chagas mostram que esses alcaloides são ativos contra epimastigotos de *Trypanosoma cruzi* (PEREIRA, 2007).

Os esteroides e triterpenoides apresentam ação antiinflamatória, antibacteriana e analgésica, segundo Dewick (1997), os esteroides formam uma classe de metabólitos secundários formados por descarboxilações de precursores que se originam a partir dos triterpenos (RODRIGUES; et al., 2010), isso pode estar relacionado com diversas ações farmacológicas. Os esteróides podem apresentar diversas ações farmacológicas, sendo as principais: antiinflamatória e analgésica (RODRIGUES, 2010).

De acordo com Silva (2009) a família Anonácea é caracterizada pela presença de terpenoides (principalmente diterpenos), alcaloides (principalmente derivados isoquinolínicos), além de óleos essenciais cuja composição é predominantemente de monoterpenos e sesquiterpenos, logo as três classes metabólicas detectadas no presente estudo estão de acordo com as características fitoquímicas da família Annonaceae descrito na literatura.

Os triterpenos são um dos grupos de terpenos mais estruturalmente diversificados (DOMINGO, 2009). Os terpenos constituem uma ampla classe de produtos naturais, que possuem muitas funções no reino vegetal e na saúde humana (ROBERTS, 2007). Estas classes de substâncias defendem muitas espécies de plantas, animais e microrganismos contra predadores, patógenos e competidores, e estão envolvidas na transmissão de mensagens sobre a presença de alimento e organismos nocivos. No entanto, o papel biológico de diversos terpenoides ainda não é totalmente conhecido (GERSHENZON, 2007). Nessa classe, existem mais de 40 mil estruturas diferentes, com vários compostos que servem como importantes agentes farmacêuticos (ROBERTS, 2007).

O pirofosfato de isopentenila (IPP) e o seu isômero pirofosfato de λ,λ -dimetilalila (DMAPP), também chamados de unidades de isopreno, são os precursores dos terpenoides. Os diversos tipos de terpenoides são formados pela condensação de moléculas de IPP por meio de enzimas conhecidas como preniltransferases (ROBERTS, 2007).

A maioria dos triterpenos são tetracíclicos 6-6-6-5 e, principalmente, pentacíclicos 6-6-6-6-5 e 6-6-6-6-6, mas podendo ocorrer acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e hexacíclicos, contendo acima de 100 esqueletos descritos como produtos naturais. O 2,3-epoxiesqualeno e provavelmente o precursor da maioria dos triterpenoides 3 β -hidroxilados (XU, 2004).

Os triterpenos pentacíclicos são de grande interesse devido às diversas atividades biológicas apresentadas, servindo como candidatos ou protótipos de novos

medicamentos (ALVARENGA, 2006). Estudos com a friedelina indicaram a atividade antiproliferativa, proapoptótica (MARTUCCIello, 2010), antiinflamatória, analgésica e antipirética (ANTONISAMY, 2011). Isso pôde ser observado pela formação de halo nas amostras microbianas.

Eles são de grande interesse devido às diversas atividades biológicas apresentadas, servindo como candidatos ou protótipos de novos fármacos. Devido a todas essas características, em poucos anos, inúmeros estudos têm sido dedicados aos triterpenos (SILVA, 2014).

O provável gatilho da “morte celular programada”, ou apoptose, parece ser a inibição de enzimas metabólicas do DNA, no entanto, isso não é claramente estabelecido. Independentemente disto, esta abordagem molecular pode ser utilizada como ferramenta na inibição do crescimento tumoral, seja como agente antitumoral ou como adjuvante da terapia antitumoral. Cisplatina, bleomicina (A₂ e B₂), neocarzinostatina e agentes monofuncionais alquilantes do DNA podem ser potencializados com o uso de inibidores de enzimas metabólicas do DNA (DENG, 1999 apud VECHIA, 2009).

A toxicidade sobre *A. salina* é um bioensaio conveniente como “screening” prévio no monitoramento de extratos de plantas (ARAÚJO, 2010). É um ensaio importante para isolamento e identificação de compostos presentes nessas frações ativas e para caracterização da atividade biológica dessa planta medicinal.

No ensaio de toxicidade sobre *A. salina* a concentração necessária para matar 50% das larvas foi observada nas concentrações a partir de 250 μ g/mL de extrato, como mostra a Tabela 2. Logo, a concentração letal do extrato para 50% das larvas (CL₅₀) apresenta-se relativamente baixa, visto que a atividade é considerada significativa quando o valor da CL₅₀ é menor do que 1000g/mL (STEFANELLO, 2006).

Tabela 2. Análise citotóxica em *A. salina*. / **Table 2.** Analysis of cytotoxic *A. salina*.

Concentração em μ g/mL	Média de indivíduos mortos
50	4,33
100	4,66
250	5,66
500	5,66
750	6,66
1000	9,66
Controle	4

Essa toxicidade pode estar relacionada com a presença de alcaloides, compostos que formam uma classe de metabólitos secundários estruturalmente bastante diversificada que se caracterizam por apresentar uma ampla gama de atividades biológicas, e que tornam as plantas altamente tóxicas. Entretanto, estudos mais detalhados para a avaliação da toxicidade dos extratos bioativos empregando-se outros modelos (*in vitro* e *in vivo*) se fazem necessários.

Quanto à avaliação antimicrobiana, as concentrações de 25mg/mL e o de 50mg/mL mostraram pequenos halos

de inibição medindo, respectivamente, 7mm e 8mm de diâmetro frente à cepa de *E. coli* (25922), como mostra a Tabela 3. Em virtude da inibição, testes mais específicos como a Concentração Inibitória Mínima (CIM) necessitam ainda ser realizados. A atividade antimicrobiana pode estar relacionada com a presença de triterpenoides, constituintes que têm inúmeras atividades terapêuticas, entre elas, antibacterianas, antiinflamatórias, antifúngicas e anti-diuréticas (BANDEIRA et al., 2007). Segundo Wink (1993) citado por Santos (2010) essa inibição também pode estar relacionada à presença de alcaloides, como a solanina e sanguinarina, que assim com outros metabólitos secundários possui um comprovado papel na defesa contra a invasão de microrganismos e vírus.

Tabela 3. Demonstração de halos de inibição frente às cepas de acordo com as concentrações testadas. / **Table 3.** Demonstration of inhibition halos front of the strains according to the concentrations tested.

Microrganismos	25mg	50mg	100mg
<i>E. coli</i>	-	7mm	8mm
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-

Segundo Silva (2011), seus estudos com extratos hidroalcoólicos e aquosos das folhas de *A. muricata* não demonstraram atividade antibacteriana frente às cepas de *E. coli*. Estes resultados são divergentes em relação aos encontrados neste estudo, porém este fato pode estar associado ao modo de preparo dos extratos assim como também a linhagem microbiana analisada. Pois no presente estudo utilizou-se extrato etanólico, o que torna diferente dos estudos citados a cima.

Efeitos anti-bacterianos de extratos aquosos e etanólicos de sementes de *Moringa oleifera* e de *A. muricata* foram examinados contra diversos tipos de bactéria incluindo *E. coli*. Os extratos aquosos de *A. muricata* apresentaram efeito antibacteriano contra *S. Aureus* e *V. cholerae*, mas ação antibacteriana dos extratos etanólicos da espécie não foi demonstrada (VIERA, 2010).

De acordo com resultados encontrados neste estudo, constatou-se que as classes de metabólitos secundários presentes em *A. muricata* são os mesmos, os quais apresentam atividades farmacológicas contra várias doenças descritas na literatura, sendo também os mesmos já descritos em vários estudos realizados com as diversas espécies deste gênero. Esses resultados demonstram o potencial dessa espécie tanto para fonte de compostos antibacterianos como de analgésicos, necessitando assim de outros estudos.

4. Agradecimentos

Ao Programa de Educação Tutorial. Ministério da Educação. Ao Grupo PET Farmácia UNIFAP.

5. Referências Bibliográficas

ALVARENGA, E.; FERRO, E. A. Bioactive triterpenes and related compounds from Celastraceae. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 33, p. 239-307, 2006.

ANTONISAMY, P.; DURAIPANDIYAN, V.; IGNACIMUTHU, S. Anti-

inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from Azimatettracantha Lam. in mouse and rat models. **Journal of Pharmacy and Pharmacological**, v. 63, p. 1070-1077, 2011.

ARAÚJO, M. G. F.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C. S. Estudo fitoquímico preliminar e iensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de extrato obtido de frutos de *Solanum lycocarpum* A. St.-Hill (Solanaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, p. 205-209, 2010.

AYRES, M.; AYRES-JÚNIOR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.A.S. **BioEstat, Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biomédicas**. Belém, PA, 2007. 347p.

BANDEIRA, P. N.; LEMOS, T. L. G.; COSTA, S. M. O.; SANTOS, H. S. Obtenção de derivados da mistura triterpenoídica α - e β -amirina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 204-208, 2007.

BERMEJO, A.; FIGADÉRE, B.; ZAFRA-POLO, M. C.; BARRACHINA, I.; ESTORNELL, E.; CORTES D. Acetogenins from Annonaceae: Recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. **Natural Product Reports**, v. 22, p. 269-203, 2005.

BOYOM, F. F.; FOKOU, P. V. T.; YAMTHE, R. L. T.; MFOPA, A. N.; KEMGNE, E. M. MBACHAM, W. F.; TSAMO, E.; ZOLLO, P. H. A.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Potent antiplasmodial extracts from Cameroonian Annonaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, p. 717-724, 2011.

BRADACS, G.; HEILMANN, J.; WECKERLEC, C. S. Medicinal plant use in Vanuatu: A comparative ethnobotanical study of three Islands. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 434-448, 2011.

BROGLIO-MICHELETTI, S. M. F.; VALENTE, E. C. N.; SOUZA, L. A. Extratos de plantas no controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae). **Revista Brasileira de Parasitologia**, v. 18, p. 44-48, 2009.

CHEONG, K. W.; TAN, C. P.; MIRHOSSEINI, M.; CHIN, S. T.; MAN, Y. B. C.; HAMID, N. S. A.; OSMAN, A.; BASRI, M. Optimization of equilibrium headspace analysis of volatile flavor compounds of *Malaysian soursop* (*Annona muricata*): Comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry (GC-GC-OFMS). **Food Chemistry**, v. 125, p. 1481-1489, 2011.

DOMINGO, V.; ARTEAGA, J. F.; MORAL, J. F. Q.; BARRERO, A. F. Unusually cyclized triterpenes: occurrence, biosynthesis and chemical synthesis. **Natural Product Reports**, v. 26, p. 115-134, 2011.

ESTEVAM, C. S.; CAVALCANTI, A. M.; CAMBUI, E. V. F.; ARAÚJO NETO, V. LEOPOLDO, P. T. G.; FERNANDES, R. P. M.; ARAÚJO, B. S.; PORFÍRIO, Z.; SANT'ANA, A. E. G. Perfil fitoquímico e ensaio microbiológico dos extratos da entrecasca de *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 299-203, 2009.

FALKENBERG, M. B. Introdução à Análise Fitoquímica. In: SIMÕES, M. O. et al. (Org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6 ed. Editora FSC, 2007, p. 229-244.

GERSHENZON, J. DUDAREVA, N. The function of terpene natural products in the natural world. **Nature Chemical Biology**, v. 3, p. 408-414, 2007.

GLEYE, C.; LAURENS, A.; ROCQUEMILLER, R.; LAPRÉVOT, O.; SERANI, L.; CAVÉ, A.; Cohibins A and, acetogenins from roots of *Annona muricata*. **Phytochemistry**, v. 44, p. 1541-1545, 1997.

HAMID, R. A.; FOONG, C. P.; AHMAD, Z.; HUSSAIN, M. K. Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 22: 630-641, 2012.

LIMA, L. A. R. S.; JOHANN, S.; CISALPINO, P. S.; PIMENTA, L. P. S.; BOAVENTURA, M. A. D. Antifungal activity of 9-hydroxy-foliarin and sucrose octaacetate from the seeds of *Annona cornifolia* A. St. - Hil. Annonaceae). **Food Research International**, v. 44, p. 2283-2288, 2011.

MARTUCCIello, S.; BALESTRIERI, M. L.; FELICE, F.; ESTEVAM, C. S.; SANT'ANA, A. E.; PIZZA, C.; PIACENTE, S. Effects of triterpene derivatives from *Maytenus rigida* on VEGF-induced Kaposi's sarcoma cell proliferation. **Chemico-biological Interactions**, v. 183, p. 450-454, 2010.

- NUNES, P. X.; MESQUITA, R. F.; SILVA, D. A.; LIRA, D. P.; COSTA, V. C. O.; SILVA, M. V. B.; XAVIER, A. L.; DINIZ, M. F. F. M.; AGRA, M. F. Constituintes químicos, avaliação das atividades citotóxica e antioxidante de *Mimosa paraibana* Barneby (Mimosaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 718-723, 2008.
- PETTIT, G. R.; VENUGOPAL, J. R. V.; MUKKU, G. C.; HERALD, D. L.; KNIGHT, J. C.; HERALD C. L. Antineoplastic agents: 558. *Ampelocissus* sp. cancer cell growth inhibitory constituents. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 130-133, 2008.
- PEREIRA, M. M.; JÁCOME, R. L. R. P.; ALCÂNTARA, A. F. C.; ALVES, R. B.; RASLAN, D. S. Indole alkaloids from species of the *Aspidosperma* (Apocynaceae). **Química Nova**, v. 30, p. 970-983, 2007.
- ROBERTS, S. C. Production and engineering of terpenoids in plant cell culture. **Nature Chemical Biology**, v. 3, p. 387-395, 2007.
- RODRIGUES, K. A. F.; DIAS, C. N.; FLORÊNCIO, J. C.; VILANOVA, C. M.; GONÇALVES, J. R. S.; COUTINHO-MORAES, D. F. Prospecção fitoquímica e atividade moluscicida de folhas de *Momordica charantia* L. **Caderno de Pesquisa**, v. 17, p. 69-77, 2010.
- RUBALCAVA, C. L. B.; MEDINA, P.; REYES, R. E. Anxiolytic-like actions of the hexane extract from leaves of *Annona cherimolia* in two anxiety paradigms: Possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex. **Life Sciences**, v. 78, p. 730-737, 2006.
- SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. Alcaloides. In: Simões CMO (Org). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: UFSC, 2010, p. 765-791.
- SEQUEIRA, B. J.; VITAL, M. J. S.; POHLIT, A. M.; PARAROLS, I. C.; CAÚPER, G. S. B. Antibacterial and antifungal activity of extracts and exudates of the Amazonian medicinal tree *Himatanthu sarticulatus* (Vahl) Woodson (common name: *sucuba*). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 10, p. 659-661, 2009.
- SILVA, F. C.; DUARTE, L. P.; VIEIRA FILHO, A. S. Celastráceas: Fontes de Triterpenos Pentacíclicos com Potencial Atividade Biológica. **Revista Virtual de Química**, v. 6, 000:000, 2014.
- SILVA, F. R.; ANTUNES, R. M. P.; CATÃO, R. M. R. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de *Annona muricata* L. (Annonaceae). **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 06, p. 27-36, 2011.
- SILVA, M. S.; TAVARES, J. F.; QUEIROGA, K. F.; AGRA, M. F.; BARBOSA FILHO, J. M. Alcaloides e outros constituintes de *Xylopia langsdorffiana* (Annonaceae). **Química Nova**, v. 32, p. 1566-1570, 2009.
- STEFANELLO, M. E. A.; SALVADOR, M. J.; ITO, I. Y.; MACARI, P. A. T. Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos de *Gochnatia polymorpha* ssp *floccosa*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 525-530, 2006.
- VALLEJO, L. G. Z. Propiedades antifúngicas y antibacterianas de la *Annona muricata* (estúdio *in vitro*). *Medicinal Oral*, v. 8, p. 68-73, 2006.
- VECHIA, L. D.; GNOATTO, S. C. B.; GOSMANN, G. Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, antiinflamatória e antioxidante. **Química Nova**, v. 32, p. 1245-1252, 2009.
- VIEIRA, G. H. F.; MOURÃO, J. Á.; ÂNGELO, A. M.; COSTA, R. A.; VIEIRA, R. H. S. F. Efeito antibacteriano (*in vitro*) de *Moringa oleifera* (moringa) e *Annona muricata* (graviola) Frente abactérias Gram-negativas e Gram-Positiva. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, p. 129-132, 2010.
- WATSON, R. R.; PREEDY, V. R. **Bioactive Foods in Promoting Health**. 8ed Oxford: Academic, 2009, p. 621-643.
- XU, R.; FAZIO, G. C.; MATSUDA, S. P. T. On the origins of triterpenoid skeletal diversity. **Phytochemistry**, v. 65, p. 261-291, 2004.